

**HUBUNGAN ANTARA KADAR D-DIMER DENGAN
KEPARAHAN COVID-19**
**Studi Observasional Analitik Pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19 di
Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

Rafika Putri Yuniarti

30101900157

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG

2022

LEMBAR PENGESAHAN

SKRIPSI

HUBUNGAN KADAR D-DIMER DENGAN KEPARAHAN COVID-19
Studi Observasional Analitik Pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19 Di Rumah Sakit
Islam Sultan Agung Semarang Periode 2022-2021

Dipersiapkan dan disusun oleh

Rafika Putri Yuniarti

30101900157

Yang telah di pertahankan di depan dewan penguji

pada tanggal 2 Januari 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji :

Pembimbing I

dr. Mohamad Arif, Sp.PD

Pembimbing II

dr. Shelly Tjahjandewi, Sp.THT-KL, M.Kes

Anggota Tim Penguji I

dr. Retno Widayastuti M.Si.Med.Sp.PD

Anggota Tim Penguji II

Dr. dr. Imam Djamaluddin M. M.Kes, Epid

Semarang, 2 Januari 2023

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr.dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Rafika Putri Yuniarti

NIM : 30101900157

Dengan ini menyatakan bawa skripsi berjudul :

HUBUNGAN KADAR D-DIMER DENGAN KEPARAHAN COVID-19 (Studi Observasional Analitik Pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19 Di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode 2020-2021)

Adalah benar hasil karya saya dan dengan penuh kesadaran saya tidak melakukan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain. Jika saya terbukti melakukan kecurangan, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang ada

Semarang, 8 Desember 2022

Yang menyatakan,



Rafika Putri Yuniarti

PRAKATA

Assalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh

Alhamdulillahirobbil alamin, puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT atas rahmat dan hidayah-Nya. Tiada kata lain selain mengucapkan puji syukur sehingga saya selaku penulis mampu menyelesaikan skripsi dengan judul “ **HUBUNGAN KADAR D-DIMER DENGAN KEPARAHAN COVID-19 (Studi Observasional Analitik Pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19 Di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode 2020-2021)**”

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF.,S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Mohamad Arif Sp.PD dan Dr. dr. Shelly Tjahyadewi Sp.THT-KL, M.Kes selaku dosen pembimbing I dan dosen pembimbing II yang telah dengan sabar meluangkan waktu, memberikan bimbingan, ilmu, motivasi, saran dan dukungan selama penulis menyelesaikan skripsi ini.
3. dr. Rino Arianto Marswita, Sp.PD dan Dr. dr. Imam Djamaluddin Mashoedi M.Kes, Epid dan selaku dosen penguji I dan dosen penguji II yang telah memberikan masukan, saran dan dukungan sehingga peneliti dapat menyelesaikan skripsi ini.

4. Kepada bagian Rekam Medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung yang sudah memberikan kesempatan sehingga penulis dapat melakukan penelitian dan pengambilan data.
5. Keluarga tercinta Bapak Sugiarto, Ibu Rini Kusmiati, adik Thaufik Apriliano, dan eyang yang telah memberikan doa, kasih sayang, fasilitas, dan dukungan yang tiada henti untuk penulis hingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. Teman-teman semasa perkuliahan saya Arrumaisha, Danissa Fauzira, Annisa Dita Rahmasari, Hayyu Adenia Andarini, Sekar Ayu Putri Utami, Farah Cira Aydina dan Alzurasya Bintang Adhinewa, Nisa Salisa Puspitasuci, M. Adam Hibatullah, Bintang Fajar dan juga teman-teman vorticosa 2019 yang telah memberikan banyak dukungan, bantuan dan doanya.

Kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan untuk menyempurnakan karya tulis ilmiah ini. Besar harapan penulis semoga skripsi ini dapat bermanfaat

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Semarang, 2022

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	ixx
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Coronavirus Disease 2019 (COVID -19)	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Epidemiologi	5
2.1.3 Patofisiologi	6
2.1.4 Etiologi	8
2.1.5 Patogenesis.....	8
2.1.6 Diagnosis.....	9
2.2 Faktor- Faktor yang Dapat Mempengaruhi Covid-19.....	12
2.3 D-dimer	15

2.3.1	Definisi	15
2.3.2	Proses Pembentukan D-dimer	16
2.3.3	Pemeriksaan D-dimer	16
2.3.4	Klasifikasi Kadar D-dimer	17
2.3.5	Kondisi yang meningkatkan Kadar D-dimer	17
2.4	<i>Coronavirus</i>	21
2.5	Rumah Sakit Islam Sultan Agung	22
2.6	Hubungan D-dimer dengan Keparahan COVID-19	23
2.7	Kerangka Teori	25
2.8	Kerangka Konsep	26
2.9	Hipotesis	26
BAB III METODE PENELITIAN		27
3.1	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	27
3.2	Variabel dan Definisi Operasional	27
3.2.1	Variabel	27
3.2.2	Definisi Operasional	28
3.3	Populasi dan Sampel	29
3.3.1	Populasi	29
3.3.2	Sampel	29
3.4	Instrumen dan Bahan Penelitian	32
3.5	Cara Penelitian	32
3.6	Alur Penelitian	33
3.7	Tempat dan Waktu	33
3.7.1	Tempat Penelitian	33
3.7.2	Waktu Penelitian	33
3.8	Pengolahan Data	34
3.9	Analisis Data	34
3.9.1	Analisis univariat	34
3.9.2	Analisis bivariat	35
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		36
4.1	Hasil Penelitian	36

4.1.1 Analisis Univariat.....	36
4.1.2 Analisis Bivariat.....	40
4.2 Pembahasan.....	41
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	47
5.1 Simpulan	47
5.2 Saran.....	48
DAFTAR PUSTAKA	49
LAMPIRAN	56



DAFTAR SINGKATAN



ACE-2	: <i>Angiotensin Converting enzyme-2</i>
ACEI	: <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors</i>
ADP	: <i>Adenosin Difosfat</i>
AGD	: <i>Analisis Gas Darah</i>
AIS	: <i>Acute Ischemic Stroke</i>
APC	: <i>Antigen Presentation Cells</i>
ARBs	: <i>Angiotensin Receptor Blocker</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Disease Syndrome</i>
CKD	: <i>Chronic Kidney Disease</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
ELFA	: <i>Enzyme-linked immunofluorescence assays</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assays</i>
ERGIC	: <i>Endoplasmic Reticulum-Golgi Intermediate Compartment</i>
FDP	: <i>Fibrinogen Degradation Product</i>
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
HCoV	: <i>Human Coronavirus</i>
ICU	: <i>Intensif Care Unit</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IgG	: <i>Immunoglobulin G</i>
IgM	: <i>Immunoglobulin M</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
LED	: <i>Laju Endap Darah</i>

MERS-CoV	: <i>Coronavirus Middle East Respiratory Syndrom</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
NETs	: <i>Neutrophil Extracellular Traps</i>
NLR	: <i>Neutrophil-Leukocyte Ratio</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PCT	: <i>Procalcitonin</i>
PE	: <i>Pulmonary Embolism</i>
PHEIC	: <i>Public Health Emergency of International Concern</i>
PPOK	: <i>Penyakit Paru Obstruktif Kronis</i>
PT	: <i>Prothrombin Time</i>
RAAS	: <i>Renin Angiotensin Aldosterone System</i>
RNA	: <i>Ribo Nucleic Acid</i>
SARS	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SIRS	: <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SKA	: <i>Sindrom Koroner Akut</i>
TF	: <i>Tissue Factor (TF)</i>
TMPRSS2	: <i>Transmembrane Protease Serine 2</i>
t-PA	: <i>tissue-type plasminogen activator</i>
TxA2	: <i>Tromboksan A2</i>
UAP	: <i>Unstable Angina Pectoris</i>
VTE	: <i>Venous Thromboembolism</i>
vWF	: <i>von Willebrand factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Patofisiologi COVID-19	7
Gambar 2. 2 Struktur Coronavirus	21
Gambar 2. 3 Rumah Sakit Islam Sultan Agung	22
Gambar 2. 4 Koagulopati dan Thrombosis pada COVID-19	24



DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Klasifikasi Kadar D-dimer	17
Tabel 4. 1 Distribusi Gejala	36
Tabel 4. 2 Distribusi Tanda – Tanda Vital dan SPO2.....	37
Tabel 4. 3 Karakteristik Subjek Penelitian.....	38
Tabel 4. 4 Distribusi derajat D-dimer	39
Tabel 4. 5 Distribusi Derajat Keparahan COVID-19.....	39
Tabel 4. 6 Analisis <i>Uji Spearman's rho</i>	40



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Data Usia, Jenis Kelamin, D-dimer, Serajat D-dimer,dan Derajat Keparahan COVID-19	56
Lampiran 2 Data Gejala dan Tanda – tanda Vital.....	58
Lampiran 3 Analisis Data.....	61
Lampiran 4 Ethical Clearance	67
Lampiran 5 Surat Izin Melakukan Pelitian	68
Lampiran 6 Surat Izin Melaksanakan Penelitian	69
Lampiran 7 Surat Keterangan Telah Melakukan Penelitian	70
Lampiran 8 Foto Dokumentasi Penelitian.....	71



INTISARI

Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit infeksi pada *tractus respiratorius* akibat *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2). Gejala dari COVID-19 adalah flu ringan hingga pneumonia berat dengan tingkat mortalitas tinggi. Penentuan derajat keparahan dibutuhkan untuk memberikan tatalaksana yang efektif sehingga dapat mencegah komplikasi yang dapat terjadi pada pasien COVID-19. Penentuan derajat keparahan COVID-19 dapat menggunakan D-dimer sebagai biomarker koagulasi. Tujuan peneliti adalah untuk mengetahui hubungan kadar D-dimer dengan keparahan COVID-19 pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSI SA) Semarang.

Penelitian ini berjenis analitik observasional dengan studi *cross-sectional* menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien COVID-19 bulan Juni sampai Agustus 2021. Data rekam medis yang diambil adalah data tanda dan gejala serta hasil pemeriksaan penunjang pada saat pasien pertama kali datang ke IGD. Teknik *purposive sampling* dipakai untuk menentukan jumlah sampel. Jumlah sampel penelitian adalah 50 pasien COVID-19 yang di rawat inap di RSI SA Semarang. Data diolah secara univariat dan bivariat dengan Uji Spearman.

Hasil analisa data secara statistik menjelaskan adanya hubungan yang bermakna antara kadar D-dimer dengan keparahan COVID-19 ($p < 0,001$) dengan kekuatan hubungan sangat kuat dan arah korelasi positif ($r = 0,785$).

Kadar D-dimer berkorelasi dengan derajat keparahan COVID-19 pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di RSI SA Semarang.

Kata kunci: COVID-19, derajat keparahan, D-dimer

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi pernapasan yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2). COVID-19 dengan cepat terus menyebar di seluruh dunia dari kasus pertama yang ada di Wuhan (Wu *et al.*, 2020). Pasien dengan COVID-19 memiliki gejala yang sama dengan gejala peradangan di system pernapasan berupa flu ringan hingga pneumonia berat yang tingkat kematiannya sangat tinggi (Huang *et al.*, 2020). Adanya abnormalitas parameter koagulasi, seperti peningkatan kadar D-dimer dapat dijadikan biomarker dalam memprediksi derajat keparahan pada pasien COVID-19 (Wardika and Sikesa, 2021).

Pada tanggal 11 Januari 2020, World Health Organization (WHO) menyatakan COVID-19 menjadi pandemik diseluruh dunia (Chauhan, 2020). Kasus terkonfirmasi hingga bulan Januari 2022 ini sudah lebih dari 346.000.000 dan jumlah kematiannya sudah lebih dari 5.500.000 di seluruh dunia (WHO, 2022). Puncak pandemi COVID-19 tertinggi di Indonesia dilaporkan mencapai 57.757 kasus perhari pada tanggal 15 Juli 2021. Hingga bulan Januari 2022 ini kasusnya di Indonesia sudah sampai 4.353.370 kasus dengan 144.320 kasus kematian (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2022).

Tanda dan gejala yang ditunjukkan pasien COVID-19 tidak hanya berupa gangguan pernapasan saja. Pada tingkat keparahan berat, seringkali menyebabkan terjadinya komplikasi berupa koagulopati yang menyebabkan tingginya angka mortalitas COVID-19 (Atmajaya *et al.*, 2021). Terjadinya hiperaktivitas koagulasi dapat meningkatkan risiko terbentuknya makrotrombosis maupun mikrotrombosis sistemik (Joly, Siguret and Veyradier, 2020). Pada penelitian Rosen (2020) angka kejadian trombosis sebesar 31% dengan mayoritas berupa emboli paru (81%) dan tromboemboli vena (27%) pada pasien COVID-19 di ruang *Intensif Care Unit* (ICU) yang berjumlah 184 subjek (Rosen, 2020).

Salah satu pemeriksaan yang digunakan sebagai biomarker koagulasi adalah D-dimer. Proses fibrinolisis dari degradasi fibrin ini akan menghasilkan produk berupa D-dimer. Kadar D-dimer yang meningkat berhubungan dengan prognosis *ad malam* pada pasien COVID-19 (Nugroho *et al.*, 2021). Hal ini didukung oleh penelitian Tang *et al* (2020) pada 183 pasien COVID-19 yang tidak selamat memiliki kadar D-dimer yang tinggi daripada pasien yang selamat (N. Tang *et al.*, 2020). Pasien dengan tingkat keparahan penyakit yang berat secara signifikan memiliki konsentrasi serum D-dimer yang tinggi daripada pada pasien dengan pasien dengan tingkat keparahan ringan. Hal ini dapat menyimpulkan bahwa kadar D-dimer membantu untuk menentukan tingkat keparahan pasien COVID-19 dengan risiko tinggi komplikasi paru dan tromboemboli vena (Paliogiannis *et al.*, 2020a).

Penentuan kategori derajat keparahan COVID-19 sangat diperlukan untuk kepentingan diagnosis dan memastikan tatalaksana yang efektif, serta mencegah komplikasi yang dapat terjadi pada pasien (Atmajaya *et al.*, 2021). Selain itu ketika terjadi lonjakan kasus di rumah sakit, derajat keparahan dapat membantu menentukan prioritas pasien yang perlu mendapatkan pelayanan dan penanganan di rumah sakit (Zheng *et al.*, 2020). Hal ini melatarbelakangi peneliti melakukan sebuah penelitian mengenai hubungan kadar D-dimer dengan keparahan COVID-19.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kadar D-dimer dengan keparahan COVID-19 pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara kadar D-dimer dengan keparahan COVID-19 pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Mengetahui gambaran hasil pemeriksaan D-dimer pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.3.2.2 Mengetahui gambaran keparahan COVID-19 pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

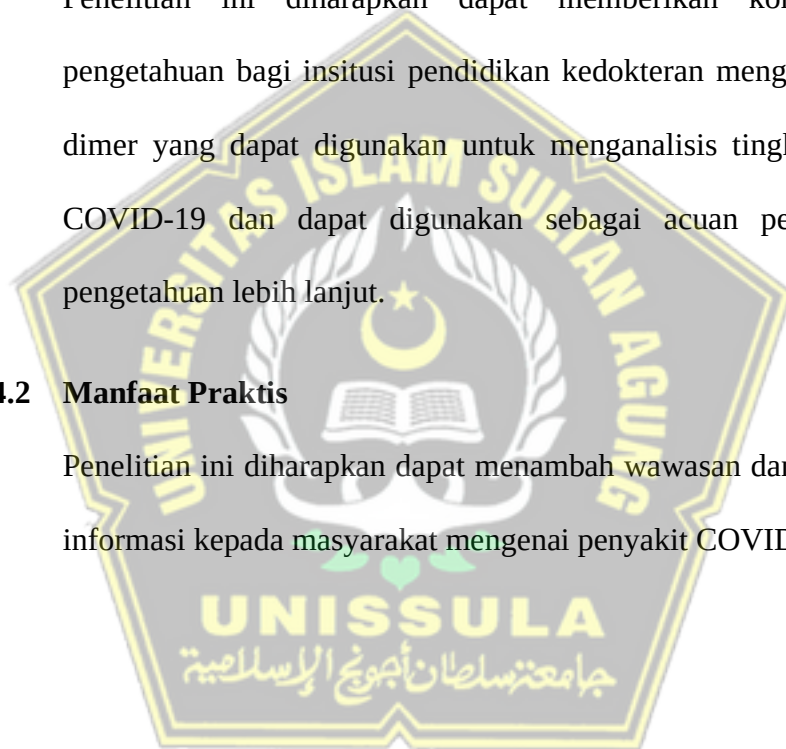
1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmu pengetahuan bagi insitusi pendidikan kedokteran mengenai kadar D-dimer yang dapat digunakan untuk menganalisis tingkat keparahan COVID-19 dan dapat digunakan sebagai acuan penelitian ilmu pengetahuan lebih lanjut.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan memberikan informasi kepada masyarakat mengenai penyakit COVID-19.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Coronavirus Disease 2019 (COVID -19)

2.1.1 Definisi

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi tractus respiratorius yang disebabkan SARS-CoV-2 (Harapan *et al.*, 2020). COVID-19 menjadi pandemic diseluruh dunia sejak ditemukan kasus pertama muncul di Wuhan, China, (Bhatt *et al.*, 2021).

2.1.2 Epidemiologi

COVID-19 terdeteksi di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China pada bulan Desember 2019 dengan laporan 54 kasus pneumonia dan gagal napas yang mirip dengan epidemi *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) tahun 2003 (Ramanathan *et al.*, 2020). Hingga bulan Januari 2022, kasus terkonfirmasi dilaporkan sebanyak 346 juta kasus dan kasus kematian mencapai lebih dari 5,5 juta di seluruh dunia (WHO, 2022). Pada masa puncak pandemi COVID-19 di Indonesia, kenaikan kasus tertinggi dilaporkan mencapai 57.757 kasus perhari pada tanggal 15 Juli 2021. Hingga bulan Januari 2022, kasus COVID-19 di Indonesia terus bertambah hingga mencapai 4.353.370 kasus dengan 144.320 kasus kematian (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2022).

2.1.3 Patofisiologi

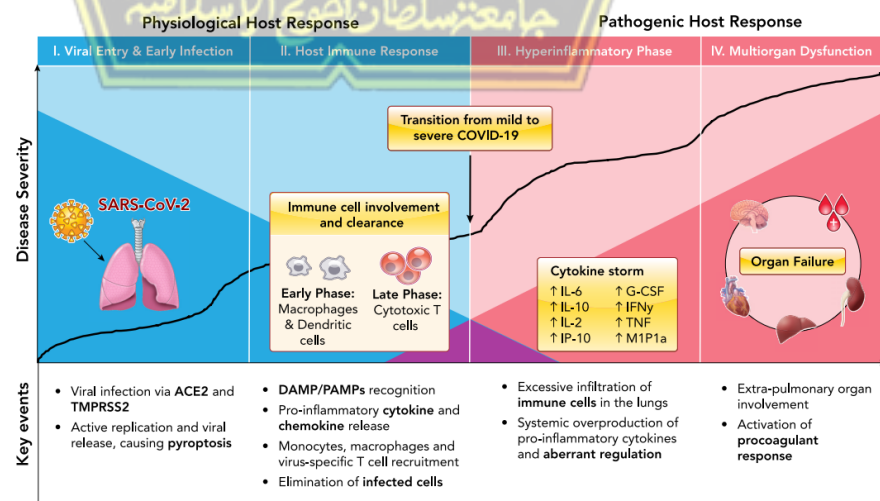
Penularan SARS-CoV-2 dapat secara langsung lewat kontak ataupun dengan droplet berupa partikel aerosol dari saluran pernapasan orang yang terinfeksi ketika batuk atau bersin dan juga dapat melalui kontak tidak langsung dengan permukaan benda yang terkontaminasi virus (Wu *et al.*, 2020). Ketika seseorang telah terpapar oleh SARS-CoV-2, virus masuk melalui membran mukosa hidung dan laring mencapai paru-paru dan memasuki sistem peredaran darah, menyebabkan viremia (Romagnoli *et al.*, 2020).

Terdapat tiga fase utama ketika COVID-19 menginfeksi paru-paru. Pada fase awal terjadi replikasi virus dan timbul gejala yang relatif ringan. Pada fase ini virus akan berikatan dengan reseptor *angiotensin converting enzyme-2* (ACE-2) melalui protein membran spike (S) yang dimediasi oleh *transmembrane protease serine 2* (TMPRSS2). Pada fase kedua dicirikan oleh stimulasi imunitas adaptif dan dominasi gejala pernapasan (fase paru) dan pada fase ketiga terjadi kondisi hiperinflamasi (fase hiperinflamasi) yang dapat berdampak pada kerusakan multiorgan (Romagnoli *et al.*, 2020).

SARS-CoV-2 menginduksi terjadinya kematian sel pada sel epitel saluran napas yang menyebabkan pelepasan berbagai molekul *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) dan *pathogen-associate molecular patterns* (PAMPs). Molekul ini akan memicu pelepasan sitokin proinflamasi. Makrofag dan sel dendritik paru merespon

pelepasan terhadap kemokin dan sitokin. Sel dendritik memfagosit virus pada paru, bermigrasi pada organ limfoid sekunder dan mengaktivasi T sel antigen-spesifik, yang bermigrasi ke paru dan menghancurkan sel alveolar yang terinfeksi (Bohn *et al.*, 2020).

Interaksi antara sel epitel dan sel imun mengarah pada manifestasi klinis yang luas seperti ARDS, pneumonia, badai sitokin dan *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) (Romagnoli *et al.*, 2020) . Masuknya sel virus dan proses replikasinya menyebabkan kerusakan jaringan endotel yang meningkatkan permeabilitas vaskular dan akumulasi cairan dalam sel alveolus yang dapat menyebabkan edema dan dispnea. Pelepasan interferon yang berlebihan menyebabkan limfopenia. Respons hiperinflamasi dengan infiltrasi ekstrim sel-sel inflamasi ke dalam jaringan paru-paru dan disregulasi imun, meningkatkan risiko hiperpermeabilitas vascular dan kegagalan multiorgan (Bohn *et al.*, 2020).



Gambar 2. 1 Patofisiologi COVID-19 (Bohn *et al.*, 2020)

2.1.4 Etiologi

Agen penyebab COVID-19 adalah SARS-CoV-2. *Coronavirus* ini termasuk virus RNA (*Ribo Nucleic Acid*) rantai tunggal positif berselubung (*enveloped*) (Chen, Liu and Guo, 2020). Virus ini memiliki protein spike yang membuat virus ini berbentuk seperti korona matahari (Zhu et al., 2020). SARS-CoV-2 merupakan *Human Coronavirus* (HCoV) ke tujuh yang teridentifikasi dan diketahui dapat menyebabkan infeksi saluran napas pada manusia. SARS-CoV-2 memiliki kemiripan urutan genetik dengan SARS-CoV yang menyebabkan wabah pada tahun 2000 – 2004 silam (Renhong et al., 2020).

2.1.5 Patogenesis

Ketika seseorang terpapar oleh virus, virus masuk melalui membran mukosa saluran pernapasan hingga masuk ke paru – paru. Dari paru – paru virus dapat memasuki darah tepi menyebabkan terjadinya viremia dan menyerang organ target yang memiliki reseptor ACE2 (Di Gennaro et al., 2020). ACE2 dapat ditemukan di sel alveolus tipe II, endotel, ginjal, dan saluran pencernaan (Zaim et al., 2020).

Glikoprotein S yang terdapat pada membran SARS-CoV-2 akan menempel di reseptor ACE-2. Enzim TMPRSS2 akan membantu proses fusi membran sel virus ke sel inang. Virus yang masuk di dalam sel akan mulai bereplikasi hingga dapat melepaskan partikel virus baru (Guo et al., 2020). Ketika virus masuk ke dalam sel, peptida antigen virus akan dikenali oleh *antigen presentation cells* (APC). Makrofag

alveolar merupakan APC yang terdapat pada sel alveolar paru – paru. Makrofag dan sel limfosit yang teraktivasi akan menyebabkan terjadinya lonjakan sitokin proinflamasi seperti *interferon* (IFN), *interleukin* (IL), *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β) dan kemokin (Li *et al.*, 2020).

Sel T, sel NK, neutrophil yang merupakan sel kekebalan adaptif juga akan teraktivasi. Keadaan hiperinflamasi sistemik dapat menyebabkan terjadinya badai sitokin yang memicu terjadinya jejas endotel. Adanya jejas endotel akan memicu agregasi platelet. Pada keadaan hiperkoagulasi akan meningkatkan resiko terjadinya thrombosis yang pada akhirnya akan menyebabkan terjadinya kegagalan multi organ maupun ARDS sehingga dapat terjadi kematian dalam jangka waktu yang singkat (Di Gennaro *et al.*, 2020).

2.1.6 Diagnosis

Konfirmasi COVID-19 ditetapkan melalui pemeriksaan *real-time reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR). Sampel dapat diambil melalui swab nasofaring atau orofaring (Younes *et al.*, 2020). Beberapa pemeriksaan lain juga dapat mendukung diagnosis COVID-19 (Ari F.Syam *et al.*, 2020). Pada pemeriksaan hematologi dapat ditemukan adanya neutrofilia dan limfositopenia yang menyebabkan nilai neutrophil-leukocyte ratio (NLR) meningkat. Trombositopenia dan leukopenia juga terjadi pada COVID-19 (Guan *et al.*, 2020).

Penanda inflamasi seperti *procalcitonin* (PCT), feritin serum, laju endap darah (LED), *C-reactive protein* (CRP) dan *interleukin-6* (IL-6) juga dilaporkan meningkat pada pasien COVID-19 dan berkorelasi positif dengan tingkat keparahannya (Zeng *et al.*, 2020).

Abnormalitas parameter koagulasi seperti peningkatan konsentrasi D-dimer, pemanjangan prothrombin time (PT) atau *activated partial thromboplastin time* (aPTT), dan peningkatan fibrinogen juga terjadi pada COVID-19 (Terpos *et al.*, 2020). Peningkatan kadar D-dimer menggambarkan aktivasi dari sistem koagulasi dan fibrinolisis yang sedang berlangsung. (Willim, Hardigaloeh and Supit, 2020).

Pemeriksaan lain yang mendukung diagnosis COVID-19 adalah dengan x-foto torax dan CT-scan torax. Pada x-foto torax biasanya dijumpai ground-glass maupun infiltrate paru yang akan terpulas opak. Hasil CT-scan biasanya menunjukkan gambaran opasifikasi ground-glass dengan atau tanpa konsolidasi bilateral, terdistribusi di perifer paru, dan berada di lobus bawah paru (Susilo, A., Rumende, C. M., Pitoyo *et al.*, 2020). Gambaran penebalan pleura, efusi pleura dan limfadenopati juga dapat ditemukan (Ari F.Syam *et al.*, 2020).

2.2 Keparahan COVID-19

COVID-19 dapat dibedakan berdasarkan dari tingkat keparahannya yang dijelaskan seperti dibawah ini (PDPI *et al.*, 2022) :

2.2.1 Tanpa gejala

Seseorang dengan hasil positif dari pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR), tapi tidak menunjukkan gejala sehingga hanya perlu dilakukan isolasi mandiri di rumah.

2.2.2 Ringan

Seseorang yang memiliki gejala flu seperti batuk, demam, anoreksia, fatigue, nyeri otot maupun gejala yang kurang khas seperti nyeri tenggorok, sumbatan hidung, chepalgia, diare, anosmia, mual dan muntah atau hilang pengecapan tanpa ada bukti peradangan paru akibat virus atau tanpa hipoksia dengan $SpO_2 > 95\%$.

2.2.3 Sedang

Seseorang yang memiliki gejala pneumonia berupa batuk, demam ditambah dengan sesak dan napas cepat tapi $SpO_2 > 93\%$.

2.2.4 Berat

Seseorang dengan gejala tingkat keparahan sedang ditambah dengan $respiration\ rate > 30\ x/menit$, distress pernapasan berat, atau $SpO_2 < 93\%$.

2.2.5 Kritis

Pasien dengan sepsis, ARDS, maupun syok sepsis yang harus menggunakan ventilator mekanik atau tatalaksana vasopressor.

Karena keterbatasan ruang ICU selama puncak masa pandemi, pasien derajat berat dan kritis di ruang rawat inap tidak dilakukan pemeriksaan Analisis Gas Darah (AGD). Hal ini disebabkan karena apabila terdapat kelainan pada hasil pemeriksaan AGD tetap tidak dapat dilakukan koreksi di ruang rawat inap akibat keterbatasan alat.

2.3 Faktor- Faktor yang Dapat Mempengaruhi Keparahan Covid-19

2.3.1 Usia

Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa pada pasien COVID-19 dengan usia > 65 tahun berisiko tinggi memiliki progresivitas penyakit berkembang menjadi kondisi kritis dan kematian (Zheng *et al.*, 2020). Hal tersebut diduga karena terjadi penurunan sistem imun pada lansia akibat proses degenerasi. Terjadinya degenerasi pada sistem imun menyebabkan penurunan jumlah sel imun dan terjadi penurunan kemampuan sel limfosit B untuk berdiferensiasi menghasilkan antibody (Haq *et al.*, 2021).

2.3.2 Jenis kelamin

Angka kematian pada pria di atas 65 tahun lebih tinggi dibandingkan pada wanita. Hal ini terjadi karena perbedaan respon sistem imun bawaan seperti sitokin dan kemokin. Pria memiliki respons imun bawaan yang lebih kuat daripada wanita sehingga dapat memperburuk kondisi penderita COVID-19. Selain itu, pada wanita terjadi peningkatan aktivasi sel T secara signifikan sementara pada pria tidak ditemukan adanya peningkatan. (Sitorus *et al.*, 2021)

2.3.3 Penyakit Penyerta

Pasien COVID-19 dengan penyakit penyerta, terutama penyakit kronik, akan lebih rentan terkena infeksi COVID-19 dan kemungkinan dapat menimbulkan manifestasi klinis yang berat (Haq et al., 2021). Beberapa penyakit penyerta, di antaranya adalah :

2.3.3.1 Diabetes Melitus

Pasien COVID-19 dengan diabetes mellitus menunjukkan adanya disregulasi homeostasis glukosa, peningkatan respon inflamasi dan penurunan fungsi sistem kekebalan tubuh. Kondisi ini meningkatkan stress oksidatif, produksi sitokin berlebih dan disfungsi endotel, yang menyebabkan peningkatan risiko tromboemboli dan kerusakan organ vital. Hal tersebut berkontribusi pada peningkatan keparahan COVID-19 dan gangguan kardiorespirasi pada pasien diabetes mellitus (Lim et al., 2021).

2.3.3.2 Hipertensi

Pasien dengan tekanan darah tidak stabil umumnya memiliki lebih banyak *renin angiotensin aldosterone system* (RAAS) inhibitor seperti ACE-2 yang terkait dengan peningkatan kerentanan COVID-19 (Karyono and Wicaksana, 2020). ACE2 berperan dalam mengubah angiotensin-II (Ang-II) sebagai vasokonstriktor menjadi angiotensin (1-7) sebagai vasodilator. Adanya ikatan antara virus dengan ACE2 menyebabkan

menurunnya produksi angiotensin (1-7) yang selanjutnya memengaruhi regulasi tekanan darah (Kumala *et al.*, 2021).

2.3.3.3 PPOK

Ekspresi reseptor virus yang berlebihan pada pasien PPOK dapat memungkinkan penyebaran virus yang lebih cepat ke dalam saluran napas bagian distal dan alveoli. Pasien dengan PPOK juga diketahui memiliki gangguan respon imun bawaan dan adaptif dan menunjukkan penundaan pembersihan virus. Faktor – faktor tersebut dapat memfasilitasi penyebaran SARS-CoV-2 di paru-paru pasien PPOK, menyebabkan kerusakan klinis yang cepat dan berkembang menjadi COVID-19 yang parah (Gerayeli *et al.*, 2021).

2.3.3.4 Penyakit kardiovaskular

Adanya riwayat penyakit kardiovaskular meningkatkan risiko kematian pada pasien dengan COVID-19, sedangkan COVID-19 sendiri juga dapat menyebabkan cedera miokard, aritmia, sindrom koroner akut, dan tromboemboli vena. (Nishiga *et al.*, 2020).

2.3.3.5 Penyakit Ginjal Kronis

Pasien dengan penyakit ginjal kronis lebih rentan terhadap infeksi karena adanya defek fungsional pada sel imun. Selain itu, adanya reseptor ACE2 pada sistem urogenital, menyebabkan virus COVID-19 juga dapat dengan mudah

menstimulasi proses inflamasi pada ginjal yang akan memperburuk kondisi pasien (Wisnu, Kadek. Suwidnya, Made. Surya, 2021).

2.3.3.6 Obesitas

Jaringan adiposa yang berlebihan pada penderita obesitas menunjukkan adanya ekspresi reseptor ACE2 yang lebih tinggi. Kondisi pro-inflamasi pada penderita obesitas juga mendukung terjadinya badai sitokin sehingga memperparah penyakit COVID-19 (Sattar, McInnes and McMurray, 2020).

2.3.3.7 Kanker

Pasien kanker termasuk dalam kelompok yang rentan terhadap infeksi COVID-19 dikarenakan kondisi sistem imun yang lemah sebagai akibat dari pertumbuhan tumor dan pengobatan anti-kanker. Pasien kanker perlu mengunjungi rumah sakit untuk terapi antikanker secara teratur, hal ini meningkatkan risiko terjadinya transmisi nosokomial sehingga lebih rentan terinfeksi SARS-CoV-2 (Liu *et al.*, 2020).

2.4 D-dimer

2.4.1 Definisi

D-dimer merupakan hasil akhir degradasi fibrin atau *Fibrinogen Degradation Product* (FDP) yang terbentuk selama proses fibrinolisis dimana fibrin didegradasi oleh plasmin. Terdiri atas dua fragmen D dari protein fibrin yang dihubungkan oleh ikatan silang (Linkins and Takach

Lapner, 2017). D-dimer di dalam plasma menunjukkan aktivasi fibrinolisis dan koagulasi melalui pembentukan trombin, pengaktifan faktor XIII dan pembentukan plasmin (Rustandi *et al.*, 2018).

2.4.2 Proses Pembentukan D-dimer

Hemostasis merupakan proses penghentian perdarahan secara spontan setelah terjadi kerusakan vascular (Durachim and Dewi, 2018). Proses hemostasis terdiri dari hemostasis primer, hemostasis sekunder (koagulasi), fibrinolisis dan mekanisme pengaturan keseimbangannya (Umar and Sujud, 2020).

Aktivasi kaskade koagulasi menyebabkan terjadinya pemecahan fibrinogen menjadi fibrin yang dikatalisis oleh thrombin. Aktivasi sistem fibrinolisis bertujuan untuk menghancurkan fibrin yang sudah terbentuk agar tidak terjadi aktivitas koagulasi yang berlebihan (Durachim and Dewi, 2018). Degradasi proteolitik dari fibrin dilakukan oleh plasmin. Plasmin terbentuk dari plasminogen yang dipecah oleh *tissue-type plasminogen activator* (t-PA). Plasmin akan memecah fibrin menjadi fragmen-fragmen yang disebut FDP. Fragmen – fragmen tersebut akan berikatan dengan kuat membentuk D-dimer (Umar and Sujud, 2020).

2.4.3 Pemeriksaan D-dimer

Pemeriksaan D-Dimer merupakan parameter laboratorik yang dipakai sebagai petanda pembekuan darah (koagulasi) (Rustandi *et al.*, 2010). Ada beberapa metode pemeriksaan yaitu *Enzyme-linked*

Immunosorbent Assays (ELISA), Enzyme-linked immunofluorescence assays (ELFA), Latex Agglutination dan Whole blood agglutination. Metode yang mudah dan cepat adalah menggunakan *Whole blood agglutination* (Linkins and Takach Lapner, 2017).

2.4.4 Klasifikasi Kadar D-dimer

Kadar normal D-dimer adalah $< 0,5 \mu\text{g/mL}$. Peningkatan D-dimer serum menunjukkan terjadinya proses koagulasi di dalam pembuluh darah yang pada pasien COVID-19 menandakan prognosis *ad malam* sehingga angka kematiannya meningkat. Angka predictor mortalitas COVID-19 adalah D-dimer $\geq 2,0 \mu\text{g/mL}$.

Tabel 2. 1 Klasifikasi Kadar D-dimer (Yao et al., 2020)

Kadar D-dimer	Tingkat Keparahan
0.5–1,0 $\mu\text{g/mL}$	Ringan
1,0–2,0 $\mu\text{g/mL}$	Sedang
$\geq 2,0 \mu\text{g/mL}$	Berat

2.4.5 Kondisi yang meningkatkan Kadar D-dimer

Kadar D-dimer dalam darah dapat meningkat ketika terjadi pembentukan dan pemecahan bekuan darah yang signifikan di dalam tubuh. Peningkatan D-dimer dapat ditemukan pada kondisi – kondisi berikut ini :

2.4.5.1 Stroke

Pada penelitian Zi dan Shuai (2014) untuk mencari hubungan antar kadar D-dimer plasma dengan *Acute Ischemic Stroke* (AIS) didapatkan bahwa kadar D-dimer plasma meningkat secara signifikan pada kasus AIS dibandingkan dengan populasi kontrol yang sehat. Peningkatan D-dimer menggambarkan tubuh dalam keadaan hiperkoagulasi dan sedang terjadi pembentukan trombus pada pembuluh darah otak. (Zi and Shuai, 2014).

2.4.5.2 Sindrom Koroner Akut

Sindrom koroner akut (SKA) terjadi ketika plak yang tidak stabil ruptur dan terjadi aktivasi proses koagulasi sehingga terbentuk trombus yang menghambat aliran darah dan menyebabkan cedera iskemik pada jantung.. D-dimer sebagai penanda koagulasi telah terbukti berkorelasi dengan kejadian SKA (Mansour and El-Sakhawy, 2020). Pasien dengan infark miokard dan *Unstable Angina Pectoris* (UAP) menunjukkan peningkatan kadar D-dimer yang signifikan jika dibandingkan dengan pasien non iskemik. Dimana kadar D-dimer pada infark miokard meningkat lebih tinggi dibandingkan dengan *Unstable Angina Pectoris* (UAP) (Reihani, Sepehri Shamloo and Keshmiri, 2018).

2.4.5.3 *Venous Thromboembolism (VTE)*

Peningkatan kadar D-dimer hingga mencapai di atas 500 ng/mL dapat ditemukan pada hampir semua pasien dengan VTE. Kadar D-dimer yang meningkat menunjukkan aktivasi fibrinolisis yang berkelanjutan. Pemeriksaan D-dimer memiliki sensitivitas yang tinggi, namun memiliki spesifisitas yang rendah sehingga tes D-dimer positif tidak dapat digunakan untuk mendiagnosis VTE namun, tes D-dimer negatif bisa digunakan untuk mengeklusi VTE (Pulivarthi and Gurram, 2014).

2.4.5.4 *Chronic Kidney Disease (CKD)*

Pasien dengan kadar *glomerular filtration rate* (GFR) lebih rendah memiliki kadar D-dimer yang lebih tinggi (Sheikh, Ahmadpour-Saheb and Khazaei, 2021). Peningkatan kadar D-Dimer pada CKD dapat dikaitkan dengan fakta bahwa penurunan GFR dapat menyebabkan disfungsi endotel dengan pelepasan faktor Von willebrand, yang mendorong adhesi dan agregasi trombosit diikuti oleh pembentukan mikrotrombus, dan peningkatan kadar D-Dimer (Madhura *et al.*, 2021).

2.4.5.5 Penyakit liver

Hati merupakan tempat sintesis beberapa protein yang terlibat dalam proses koagulasi seperti protrombin dan fibrinogen. Kerusakan hepatoseluler pada pasien dengan

penyakit hati berat dapat menyebabkan kelainan pada produksi dan fungsi faktor koagulasi dan fibrinolitik yang dapat mengganggu keseimbangan antara sistem koagulasi dan antikoagulasi (Y, Anand and CV, 2013). Kadar D-dimer dalam darah ditemukan meningkat secara signifikan pada pasien dengan sirosis hati, dan secara bertahap meningkat lebih lanjut dengan meningkatnya derajat disfungsi hati (Li *et al.*, 2017).

2.4.5.6 Kanker

Kadar plasma D-dimer meningkat pada pasien kanker. Terjadinya aktivasi sistem koagulasi ekstrinsik dan kaskade fibrinolitik oleh sel neoplastic diduga terkait dengan pertumbuhan, invasi, dan metastasis kanker. Peningkatan kadar D-dimer ditunjukkan pada jenis kanker yang berbeda, seperti kanker paru, kanker kolorektal, kanker payudara, kanker ovarium, dan adenokarsinoma pankreas (Vikey, 2018).

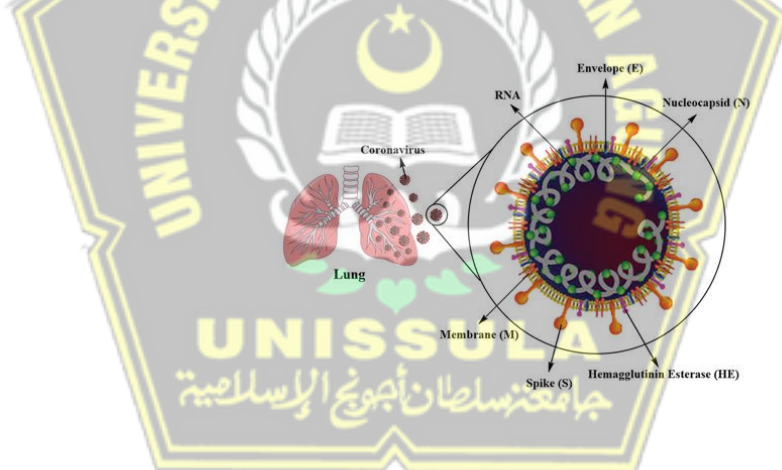
2.4.5.7 Pasca Operasi

Kadar D-dimer mengalami peningkatan yang signifikan pada hari pertama pascaoperasi dibandingkan dengan kadar D-dimer sebelum operasi. Kadar D-dimer kemudian akan mengalami penurunan dalam 10 hari. Pada penelitian Wang *et al* (2020) ditemukan nilai median kadar D-dimer pascaoperasi dalam kelompok trombus, nontrombus, tumor jinak, dan tumor ganas semuanya mencapai > 500 ng/mL (Wang *et al.*, 2020).

2.4.5.8 Trauma Berat

Peningkatan kadar D-dimer pada pasien trauma berat dikaitkan dengan tingkat keparahan kerusakan jaringan dan merupakan indikator hiperfibrinolisis selama fase awal trauma. Terjadinya syok traumatis dan hipoperfusi jaringan menginduksi pelepasan *tissue type-plasminogen activator* (t-PA) dari sel endotel. t-PA yang dilepaskan menyebabkan proses hiperfibrinolisis yang dapat ditunjukkan dengan adanya peningkatan kadar D-dimer (Hayakawa *et al.*, 2016).

2.5 Coronavirus



Gambar 2. 2 Struktur Coronavirus (Dousari, Moghadam and Satarzadeh, 2020)

Coronavirus merupakan virus RNA rantai tunggal positif yang menyerang saluran pernapasan. Virus ini masuk melalui sel epitel dan mukosa saluran napas yang selanjutnya menyebabkan infeksi pada saluran pernapasan atau kerusakan organ (Levani, Prastya and Mawaddatunnadila, 2021).

Coronavirus terdiri atas 30-kb untaian RNA sense positif yang membentuk genom. Genom dilapisi oleh protein nukleokapsid (N) dan terbungkus dalam lipid bilayer yang mengandung tiga protein membrane yaitu protein spike (S), protein membran (M), dan protein envelop (E) (Hartenian et al., 2020). Protein N memiliki peran penting dalam proses replikasi dan transkripsi. Protein M dan protein E berperan dalam proses perakitan virus (Boopathi, Poma and Kolandaivel, 2020). Protein S terdiri dari 2 subunit. Subunit S1 berfungsi untuk berikatan dengan reseptor sel target yaitu reseptor ACE2 pada manusia dan subunit S2 berfungsi memediasi proses fusi membran sel virus (Huang et al., 2020).

2.6 Rumah Sakit Islam Sultan Agung



Gambar 2. 3 Rumah Sakit Islam Sultan Agung

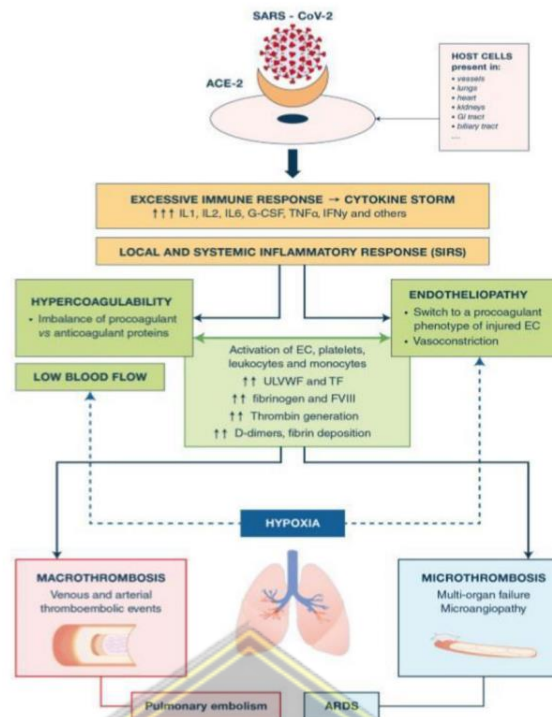
Rumah Sakit Islam (RSI) Sultan Agung adalah tempat pelayanan kesehatan berbasis islam yang berlokasi di Semarang, Jawa Tengah. Rumah sakit ini dibangun tanggal 17 Agustus 1971 sebagai lembaga pelayanan kesehatan masyarakat, dan baru diresmikan menjadi rumah sakit umum tanggal 23

Oktober 1973. Pada tanggal 1 Mei 2011 RSI Sultan Agung Semarang ditetapkan sebagai rumah sakit pendidikan utama untuk mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (FK Unissula) (RSI Sultan Agung Semarang, <http://www.rsisultanagung.co.id> , diakses tanggal 21 Juni 2022).

2.7 Hubungan D-dimer dengan Keparahan COVID-19

Respon imun yang berlebihan pada infeksi COVID-19 dapat menyebabkan badai sitokin sistemik yang memicu terjadinya *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) dan menyebabkan terjadinya jejas endotel. Kondisi hipoksia pada pasien COVID-19 juga berkontribusi terhadap jejas endotel akibat dari vasokonstriksi dan penurunan aliran darah (Willim, Hardigaloeh and Supit, 2020).

Ultralarge von Willebrand factor (ULVWF) yang muncul karena dipicu oleh jejas endotel akan memicu agregasi trombosit. Sel-sel imun akan bersarang pada endotel yang teraktivasi, bersama dengan *tissue factor* (TF) dan formasi *neutrophil extracellular traps* (NETs) akan menginisiasi kaskade koagulasi melalui jalur TF/FVIIa. Akibatnya akan terbentuk trombin dalam jumlah banyak dan menyebabkan keadaan hiperkoagulasi (Joly, Siguret and Veyradier, 2020).



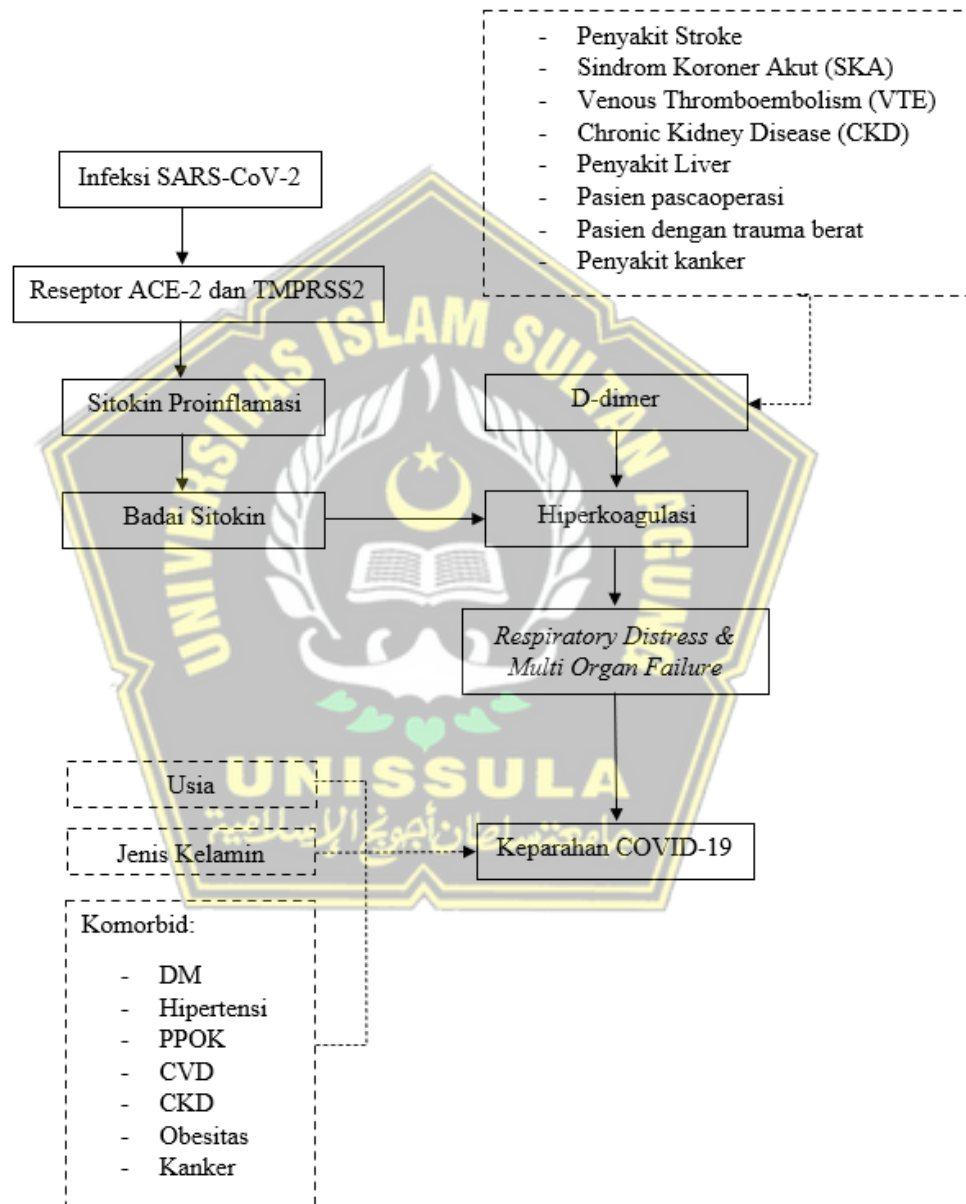
Gambar 2. 4 Koagulopati dan Thrombosis pada COVID-19 (Joly, Siguret and Veyradier, 2020)

Makrotrombus yang terbentuk pada keadaan hiperkoagulasi dapat menyebabkan terjadinya pulmonary embolism (PE) sedangkan mikrotrombus dapat memicu terjadinya ARDS dan kegagalan multiorgan yang menjadi penyebab utama kematian pada COVID-19 (Joly, Siguret and Veyradier, 2020).

Dalam proses hemostasis, akan terjadi aktivasi sistem mendegradasi trombus yang terbentuk agar tidak terjadi aktivitas koagulasi yang berlebihan. Trombus yang terbentuk akan terus menerus didegradasi oleh plasmin menjadi *Fibrinogen Degradation Product* (FDP) termasuk D-dimer (Sitepu, Nasution and Arina, 2014). Setiap proses yang meningkatkan produksi atau pemecahan fibrin akan meningkatkan kadar D-dimer plasma. Kadar D-dimer yang meningkat berkontribusi terhadap keparahan penyakit dan peningkatan mortalitas (Hariyanto *et al.*, 2021). Peningkatan D-dimer sering ditemukan pada

pasien COVID-19 berat yang berisiko tinggi menyebabkan terjadinya ARDS dan kematian (Willim, Hardigaloeh and Supit, 2020).

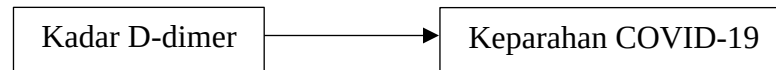
2.8 Kerangka Teori



: Variabel Penelitian

: Variabel Perancu

2.9 Kerangka Konsep



2.10 Hipotesis

Terdapat hubungan antara kadar D-dimer dengan keparahan COVID-19 pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan menggunakan desain penelitian *cross-sectional*. Peneliti hanya melakukan pengamatan tanpa melakukan intervensi kepada subjek penelitian dengan pengumpulan data dari variabel independen dan dependen hanya satu kali pada satu waktu yang sama (Sastroasmoro and Ismael, 2014).

3.2 Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel

3.2.1.1 Variabel Bebas

Kadar D-dimer

3.2.1.2 Variabel Terikat

Keparahan COVID-19

3.2.1.3 Variabel Perancu

- Penyakit stroke
- Sindrom Koroner Akut (SKA)
- *Venous Thromboembolism* (VTE)
- *Chronic Kidney Disease* (CKD)
- Penyakit liver

- Pasien pascaoperasi
- Pasien dengan trauma berat
- Penyakit kanker

3.2.2 Definisi Operasional

3.2.2.1 Keparahan COVID-19

Keparahan penyakit pada pasien COVID-19 berdasarkan gejala klinis dibedakan menjadi :

- Derajat ringan :
Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia dan $SpO_2 > 95\%$ dengan udara ruangan.
- Derajat Sedang :
Pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat dan $SpO_2 > 93\%$ dengan udara ruangan.
- Derajat Berat/ Kritis :
Pasien dengan tanda klinis pneumonia berat dimana frekuensi napas > 30 x/menit, $SpO_2 < 93\%$ pada udara ruangan, pasien ARDS, sepsis dan syok sepsis atau kondisi lainnya yang membutuhkan alat penunjang hidup seperti ventilasi mekanik atau terapi vasopressor (PDPI et al., 2022).

Skala data : Ordinal

3.2.2.2 Kadar D-dimer

Hasil akhir degradasi fibrin yang dihitung kadarnya dalam plasma pasien terkonfirmasi COVID-19 yang diperoleh dari catatan rekam medis RSI Sultan Agung Semarang sebagai data sekunder.

Data dikelompokkan menjadi :

- Kenaikan ringan : 0,5–1,0 µg/mL
- Kenaikan sedang : 1,0–2,0 µg/mL
- Kenaikan berat : $\geq 2,0$ µg/mL

(Yao *et al.*, 2020)

Skala data : ordinal

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

3.3.1.1 Populasi Target

Pasien terkonfirmasi positif COVID-19

3.3.1.2 Populasi Terjangkau

Pasien terkonfirmasi positif COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang tahun 2021 – 2022

3.3.2 Sampel

3.3.2.1 Kriteria Inklusi

1. Pasien usia diatas 18 tahun

2. Pasien memiliki rekam medis yang menerangkan hasil pemeriksaan kadar D-dimer

3.3.2.2 Kriteria Eksklusi

1. Pasien terkonfirmasi positif COVID-19 dengan komorbid/koinsiden :

- Penyakit stroke
- Sindrom Koroner Akut (SKA)
- *Venous Thromboembolism* (VTE)
- *Chronic Kidney Disease* (CKD)
- Penyakit liver
- Pasien pascaoperasi
- Pasien dengan trauma berat
- Penyakit kanker

3.3.2.3 Besar Sampel

Untuk pengambilan sampel, penelitian ini menggunakan *purposive sampling* dengan sampel adalah pasien COVID-19

yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Rumus untuk besar sampel penelitian ini adalah :

$$n = \left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})}{0,5 \ln \left(\frac{1+r}{1+r} \right)} \right]^2 + 3$$

Keterangan :

n = Jumlah subjek

Alpha (α) = Kesalahan tipe satu. Nilainya ditetapkan peneliti.

$Z\alpha$ = Nilai standar alpha. Nilainya diperoleh dari tabel z kurva normal.

β = Kesalahan tipe dua. Nilainya ditetapkan peneliti.

$Z\beta$ = Nilai standar beta. Nilainya diperoleh dari table z kurva normal.

r = Koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna. Nilainya ditetapkan peneliti.

(Dahlan, M.S,2012)

Dengan menggunakan rumus tersebut maka dapat diperoleh jumlah sampel :

$$n = \left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})}{0,5 \ln \left(\frac{1+r}{1+r} \right)} \right]^2 + 3 = \left[\frac{(1,960 + 0,842)}{0,5 \ln \left(\frac{1+0,4}{1+0,4} \right)} \right]^2 + 3 = 47$$

Keterangan :

n = Jumlah subjek

Alpha (α) = Kesalahan tipe satu ditetapkan 5%

$Z\alpha$ = 1,960

β = Kesalahan tipe dua ditetapkan 10%

$Z\beta$ = 0,842

r = 0,4

3.3.2.4 Teknik Pengambilan Sampel

Proses pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *purposive sampling*, dimana sampel diambil berdasarkan pada suatu pertimbangan tertentu sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditetapkan.

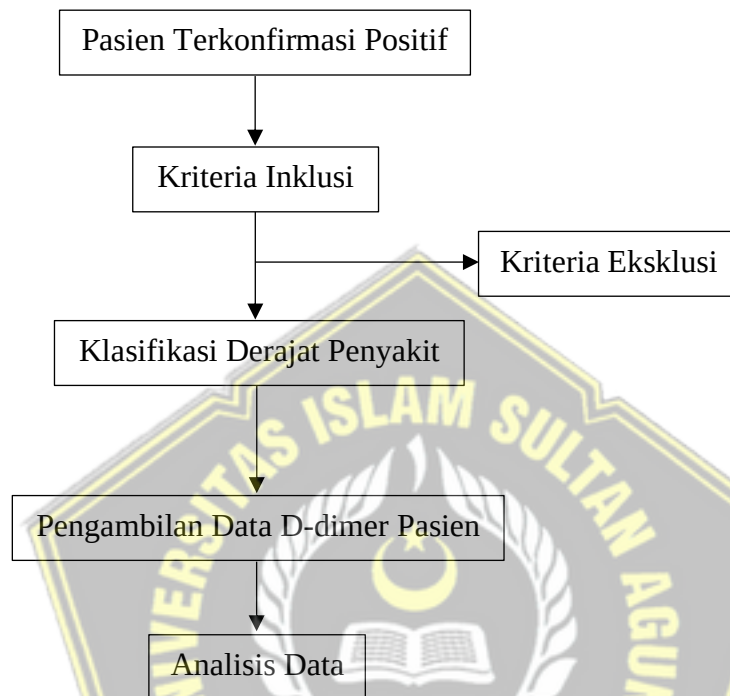
3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian

Data rekam medis pasien

3.5 Cara Penelitian

1. Peneliti mengurus perijinan pelaksanaan penelitian di FK Unissula Semarang.
2. Peneliti membuat surat perizinan melakukan penelitian di RSI Sultan Agung Semarang.
3. Peneliti mulai melakukan pengumpulan data penelitian.
4. Peneliti melakukan pemelihan dan pencatatan data pasien yang diperlukan
5. Peneliti melakukan pengolahan dan analisa data yang didapatkan.

3.6 Alur Penelitian



3.7 Tempat dan Waktu

3.7.1 Tempat Penelitian

RSI Sultan Agung Semarang

3.7.2 Waktu Penelitian

Tahun 2021 – 2022

3.8 Pengolahan Data

Data yang dikumpulkan diolah dengan langkah-langkah sebagai berikut:

1. Pengeditan

Dilakukan pemeriksaan kembali terkait kelengkapan data yang diperoleh dari rekam medis.

2. Pengkodingan

Data yang telah diperiksa kelengkapannya, selanjutnya diberi kode yang akan merubah data dalam bentuk angka untuk mempermudah memasukkan data dan analisis.

3. Pemasukan data

Data tersebut kemudian dimasukkan ke dalam program komputer.

4. Pengecekan

Semua data yang telah dimasukkan ke dalam komputer diperiksa Kembali untuk meminimalisir terjadinya kesalahan dalam pemasukan data.

5. Penyimpanan data dan Analisis

3.9 Analisis Data

3.9.1 Analisis univariat

Analisis univariat adalah analisis yang digunakan untuk mendiskripsikan karakteristik masing – masing variabel yang diteliti. Dengan melakukan analisis ini maka dapat digunakan untuk mengetahui distribusi frekuensi dari setiap variabel bebas dan terikat yaitu kadar D-dimer dan keparahan COVID-19.

3.9.2 Analisis bivariat

Analisis bivariat adalah analisis yang dilakukan terhadap dua variabel yang diduga berhubungan. Analisis bivariat pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar D-dimer dengan keparahan COVID-19. Analisis bivariat yang digunakan adalah uji *Spearman* karena skala data pada variabel bebas dan terikat adalah ordinal. Data diolah menggunakan data aplikasi IBM SPSS Statistics 26.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

4.1.1 Analisis Univariat

Pada penelitian ini, dilakukan pengambilan data rekam medis pada pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang pada bulan Juni sampai dengan bulan Agustus 2021. Pengambilan sample pada penelitian ini menggunakan teknik *purposive sampling*, dimana dengan mempertimbangkan kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditetapkan peneliti didapatkan sejumlah 50 pasien COVID-19 yang menjadi subjek penelitian ini.

Tabel 4. 1 Distribusi Gejala

Gejala	Jumlah (n)	Presentase (%)
Batuk	39	78
Sesak Napas	33	66
Demam	32	64
Lemas	32	64
Mual	13	26
Muntah	13	26
Nyeri Kepala	8	16
Myalgia	7	14
Anosmia	5	10
Pilek	5	10
Anoreksia	5	10
Diare	4	8
Nyeri Tenggorokan	2	4

Pada tabel 4.1 di atas menunjukkan distribusi gejala pada pasien COVID-19 yang menjadi subjek penelitian ini. Gejala yang paling banyak dialami adalah batuk pada 39 pasien (78%) dan gejala yang

paling sedikit adalah nyeri tenggorokan yang dialami oleh 2 pasien (4%).

Tabel 4. 2 Distribusi Tanda – Tanda Vital dan SPO2

Tanda-Tanda Vital	Jumlah (n)	Presentase (%)
Tekanan Darah		
Normal	27	54
Tekanan Darah Tinggi	23	46
Suhu		
36-37 °C	35	70
>37 °C	15	30
Laju Napas		
16-24 x/menit	20	40
>24 x/menit	30	60
Denyut Jantung		
60-100 x/menit	25	50
>100 x/menit	25	50
SPO2		
> 95 %	16	32
93-95 %	2	4
< 93 %	32	64

Pada tabel 4.2 di atas menunjukkan distribusi hasil pemeriksaan tanda – tanda vital dan SPO2 pada sampel pasien COVID-19. Untuk pemeriksaan tekanan darah, didapatkan sebanyak 27 pasien (54%) dengan tekanan darah normal dan 23 pasien (46%) dengan tekanan darah tinggi.

Untuk pemeriksaan suhu badan, terdapat 35 pasien (70%) dengan suhu badan 36-37 °C dan 15 pasien dengan suhu badan >37 °C. Untuk pemeriksaan laju napas terdapat 20 pasien (40%) dengan laju napas 16-24 x/menit dan 30 pasien (60%) dengan laju napas >24 x/menit. Presentase pasien dengan denyut jantung 60 – 100 x/menit dan > 100 x/ menit adalah sama, yaitu 50% dengan 25 pasien yang memiliki

denyut jantung 60 – 100 x/menit dan 25 pasien pula yang memiliki denyut jantung >100 x/menit.

Untuk pemeriksaan SPO2 pasien terbagi menjadi tiga kategori yaitu >95%, 93-95%, dan < 93%. Terdapat 16 pasien (32%) dengan SPO2 >95%, 2 pasien (4%) dengan SPO2 93-95%, dan 32 pasien (64%) dengan SPO2<93%.

Tabel 4. 3 Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Jumlah (n)	Presentase (%)
Jenis Kelamin	50	100
Laki-laki	27	54
Perempuan	23	46
Usia	50	100
19-59 tahun	36	72
≥ 60 tahun	14	28
Komorbid	50	100
Tanpa Komorbid	29	58
Hipertensi	11	22
Diabetes Melitus	10	20

Subjek penelitian ini terdiri atas 27 pasien laki – laki (54%) dan 23 pasien perempuan (46%). Mayoritas subjek pada penelitian ini berusia 19-59 tahun yaitu sebanyak 36 orang (72%) sedangkan pasien usia diatas 60 tahun pada penelitian ini didapatkan sebanyak 14 orang (28%). Terdapat 11 pasien dengan komorbid hipertensi (22%), 10 pasien yang memiliki komorbid diabetes melitus (20%), dan 29 pasien tidak memiliki komorbid (58%).

Tabel 4. 4 Distribusi derajat D-dimer

Variabel	Jumlah (n)	Presentase (%)
Kadar D-dimer	50	100
Kenaikan Ringan (0,5-1,0 mg/L)	3	6
Kenaikan Sedang (1,0-2,0 mg/L)	17	34
Kenaikan Berat (>2,0 mg/L)	30	60

Tabel 4.4 di atas mendeskripsikan tentang distribusi derajat D-dimer pada sampel penelitian. Dari 50 subjek penelitian, didapatkan sejumlah 3 pasien COVID-19 yang mengalami kenaikan kadar D-dimer ringan (6%), 17 pasien termasuk ke dalam kategori kenaikan sedang (34%), dan 30 pasien dengan kategori kenaikan berat (60%).

Tabel 4. 5 Distribusi Derajat Keparahan COVID-19

Variabel	Jumlah (n)	Presentase (%)
Keparahan COVID-19	50	100
Ringan	3	6
Sedang	15	30
Berat/Kritis	32	64

Tabel 4.5 di atas mendeskripsikan tentang distribusi derajat keparahan COVID-19 pada sampel penelitian. Didapatkan sejumlah 3 pasien dengan derajat penyakit ringan (6%), 15 pasien dengan derajat penyakit sedang (30%), dan 32 pasien dengan derajat penyakit berat-kritis (64%).

4.1.2 Analisis Bivariat

Korelasi antara kadar D-dimer dengan keparahan COVID-19 pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung dianalisis menggunakan uji korelasi *Spearman*.

Tabel 4. 6 Analisis *Uji Spearman's rho* D-dimer dengan Keparahan COVID-19

D-dimer	Total Sampel (n=50)	Keparahan COVID-19			P Value	r
		Ringan (n=3)	Sedang (n=15)	Berat/ Kritis (n=32)		
Ringan	3 (100%)	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	.000**	.785
Sedang	17 (100%)	0 (0%)	13 (76,5%)	4 (23,5%)		
Berat	30 (100%)	0 (0%)	2 (6,7%)	28 (93,3%)		

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Dilihat dari hasil analisis tersebut, diketahui nilai p atau p value adalah 0,000 dimana p value tersebut lebih kecil dari 0,05 ($p < 0,05$) sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi yang bermakna antara kadar D-dimer dengan keparahan COVID-19. Kemudian untuk hasil analisis kekuatan korelasi didapatkan nilai koefisien korelasi (r)=0,785 yang menunjukkan kekuatan korelasi yang sangat kuat antar kedua variabel. Angka koefisien korelasi bernilai positif sehingga hubungan kedua variabel tersebut bersifat searah. Dengan demikian dapat diartikan bahwa semakin berat kenaikan kadar D-dimer maka semakin berat pula derajat keparahan COVID-19.

4.2 Pembahasan

4.2.1 Pembahasan Hasil Penelitian

Penelitian ini mengambil 50 data rekam medis dari pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat inap pada bulan Juni sampai dengan bulan Agustus 2021. Berdasarkan data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia mulai bulan Maret 2021 varian Delta di Indonesia mulai mengalami kenaikan dan mulai mendominasi sejak bulan Juni 2021 (Badan Litbangkes, Pusdatin and Paskhas, 2021). Varian delta merupakan salah satu mutan dari virus COVID-19 yang dapat menular lebih cepat dan berpotensi tinggi menyebabkan keparahan yang lebih berat (Santoso, 2022).

Pasien COVID-19 yang menjadi subjek penelitian ini mayoritas berusia dibawah 60 tahun dengan rerata usia 50.7 tahun, dimana masih tergolong pada usia produktif. Hal ini sejalan dengan penelitian C. Wu *et al* (2020) pada 201 pasien COVID-19 didapatkan rerata usia 51 tahun (C. Wu *et al.*, 2020). Pada penelitian Elviani, Anwar dan Januar Sitorus (2021) disebutkan bahwa usia produktif berisiko terinfeksi COVID-19 lebih besar karena memiliki mobilitas, aktivitas, dan interaksi sosial yang tinggi. (Elviani, Anwar and Januar Sitorus, 2021). Penelitian lain oleh H. Tang *et al* (2020) mengungkapkan bahwa paru-paru dan sistem koagulasi mengalami serangan paling serius oleh SARS-CoV-2 pada

pasien COVID-19 berusia paruh baya tanpa penyakit penyerta (H. Tang *et al.*, 2020).

Mayoritas jenis kelamin pada subjek penelitian ini adalah laki – laki sebanyak 27 pasien (54%) sedangkan pasien perempuan sebanyak 23 pasien (46%). Sesuai dengan beberapa penelitian terdahulu menekankan bahwa laki – laki memiliki kerentanan yang lebih tinggi terhadap infeksi COVID-19 karena konsentrasi plasma ACE-2 pada laki – laki lebih tinggi dan antibodi yang dihasilkan untuk melawan virus lebih rendah daripada perempuan (Kushwaha *et al.*, 2020).

Pada penelitian ini, gejala yang paling banyak dialami adalah batuk pada 39 pasien (78%), diikuti dengan sesak napas pada 33 pasien (66%) dan demam pada 32 pasien (64%). Hal ini sejalan dengan penelitian Magdalena *et al* (2021) pada 103 pasien COVID-19 menunjukkan mayoritas memiliki gejala demam (83,03%), batuk (81,82%), dan sesak napas (80,30%) (Magdalena *et al.*, 2021). Gejala tersebut sering ditemukan pada pasien COVID-19 dikarenakan virus SARS-CoV-2 dapat menyerang sistem saluran pernapasan atas dan bawah.

Dalam menentukan derajat keparahan COVID-19 dapat dilihat dari nilai saturasi oksigen dan laju pernapasan. Pada penelitian ini mayoritas pasien memiliki saturasi oksigen dibawah 93% (63%) dan mayoritas mayoritas pasien memiliki laju napas laju napas >24 x/menit (60%). Pasien dengan COVID-19 yang mengalami penurunan saturasi oksigen

atau peningkatan laju pernapasan saat masuk rumah sakit memiliki risiko kematian yang lebih tinggi (García-grimshaw *et al.*, 2020). Pasien COVID-19 sering kali mengalami hipoksemia tanpa ada gejala pernapasan yang nyata sehingga dapat menyebabkan kematian dengan cepat (Nadzir *et al.*, 2022).

Pada penelitian ini, didapatkan mayoritas pasien mengalami kenaikan kadar D-dimer berat ($>2,0$ mg/L) (60%). Peningkatan kadar D-dimer dalam darah menunjukkan adanya keadaan hiperkoagulasi dan risiko trombosis. Hasil pemeriksaan kadar D-dimer di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang seringkali ditemukan saat hari pertama pasien masuk ruang rawat inap di rumah sakit. D-dimer terbentuk ketika terjadi proses degradasi fibrin untuk memecah bekuan darah. Oleh karena itu, setiap proses yang meningkatkan produksi atau pemecahan fibrin akan meningkatkan kadar D-dimer plasma (Hariyanto *et al.*, 2021).

Pada penelitian ini didapatkan mayoritas pasien dengan derajat penyakit berat-kritis juga memiliki kenaikan D-dimer derajat berat (93,3%). Hal ini sejalan dengan penelitian Wan *et al* (2020) pada 135 pasien COVID-19 didapatkan bahwa pasien dengan tingkat keparahan berat memiliki nilai rata-rata D-dimer yang lebih tinggi dibandingkan dengan kasus ringan (Wan *et al.*, 2020). Penelitian oleh Zhang *et al* (2020) juga menunjukkan bahwa kenaikan kadar D-dimer >2 mg/L dapat digunakan untuk memprediksi kejadian mortalitas di rumah sakit

(Zhang et al., 2020). Disfungsi sel endotel akan menyebabkan teraktivasinya kaskade koagulasi. Keadaan prokoagulan ini dapat memicu terbentuknya mikrotrombosis vaskular paru yang pada akhirnya dapat menyebabkan terjadinya ARDS dan gagal napas (Willim, Hardigaloeh and Supit, 2020).

4.2.2 Beda Penelitian ini dengan Penelitian Sebelumnya

Penelitian sebelumnya dilakukan oleh Angela and Sumohadi (2022) pada 187 penderita COVID-19 di Rumah Sakit Tabanan dengan tujuan untuk mencari hubungan, besar risiko, dan prediksi terjadinya infeksi COVID-19 berat pada penderita D-dimer tinggi. Perbedaan Penelitian sebelumnya dengan penelitian ini adalah sebagai berikut :

4.2.2.1 Data pasien COVID-19 yang dirawat dalam periode bulan

Oktober tahun 2021 hingga bulan Maret tahun 2022 dianalisis dengan analisis bivariat *chi-square*

4.2.2.2 Kadar D-dimer dibedakan menjadi kadar D-dimer tinggi ($> 788,5$ ng/ml) dan kadar D-dimer rendah ($\leq 788,5$ ng/ml)

4.2.2.3 Tingkat keparahan infeksi COVID-19 dibedakan atas infeksi COVID-19 berat dan tidak berat dimer (Angela and Sumohadi, 2022).

4.2.3 Makna Penelitian

Penelitian ini menilai korelasi antara D-dimer dengan keparahan COVID-19 dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA)

Semarang. Berdasarkan data hasil penelitian, didapatkan nilai $p < 0,001$ dan koefisien korelasi (r) = 0,785. Hal tersebut memperlihatkan bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara D-dimer dengan keparahan COVID-19 dengan kekuatan hubungan sangat kuat serta arah korelasi yang positif (semakin berat kenaikan kadar D-dimer, maka semakin berat derajat keparahan COVID-19).

Hal ini sejalan dengan hasil penelitian Angela dan Sumohadi (2022) yang juga membuktikan bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara kadar D-dimer dengan keparahan infeksi COVID-19 ($p < 0,001$, IK 95%) (Angela and Sumohadi, 2022). Kadar D-Dimer memiliki hubungan yang erat dengan tingkat keparahan dan outcome dari infeksi COVID-19, sehingga kadar D-dimer dapat digunakan untuk membantu melakukan strategi penanganan lebih dini dan untuk mengetahui pasien yang harus diprioritaskan penanganannya, sehingga dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas COVID-19 (Paliogiannis et al., 2020b).

4.2.4 Kendala Penelitian

Penelitian ini memiliki kendala dalam proses pengumpulan data dari rekam medis pasien COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Berkas rekam medis pasien COVID-19 yang dirawat inap pada bulan Juni sampai Desember 2021 masih dalam proses tata kelola sehingga dalam proses permintaan berkas rekam

medis pasien harus menunggu lama. Hal ini menyebabkan proses pengambilan data penelitian memakan banyak waktu.

4.2.5 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Keterbatasan dalam penelitian ini adalah penggunaan data sekunder, dimana peneliti hanya melihat data dari rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang tanpa melakukan pemeriksaan atau berhubungan langsung dengan pasien. Hal tersebut dimungkinkan dapat menyebabkan terlewatkannya data riwayat komorbid yang sebenarnya diderita oleh pasien tidak tercatat dalam rekam medis. Faktor komorbid dapat memengaruhi kedua variabel penelitian. Pengambilan sample pada penelitian ini menggunakan teknik *purposive sampling* dimana sample diambil berdasarkan pada kriteria yang sudah ditetapkan oleh peneliti sehingga hasil penelitian kurang bisa digeneralisasikan ke seluruh populasi. Penelitian ini menggunakan desain penelitian *cross-sectional* dimana pengukuran variabel-variabelnya dilakukan hanya satu kali pada satu waktu yang sama tanpa dilakukan *follow-up* sehingga kurang bisa menggambarkan perjalanan penyakit COVID-19.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian observasional analitik mengenai hubungan D-dimer dengan keparahan COVID-19 pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang, maka dapat disimpulkan sebagai berikut:

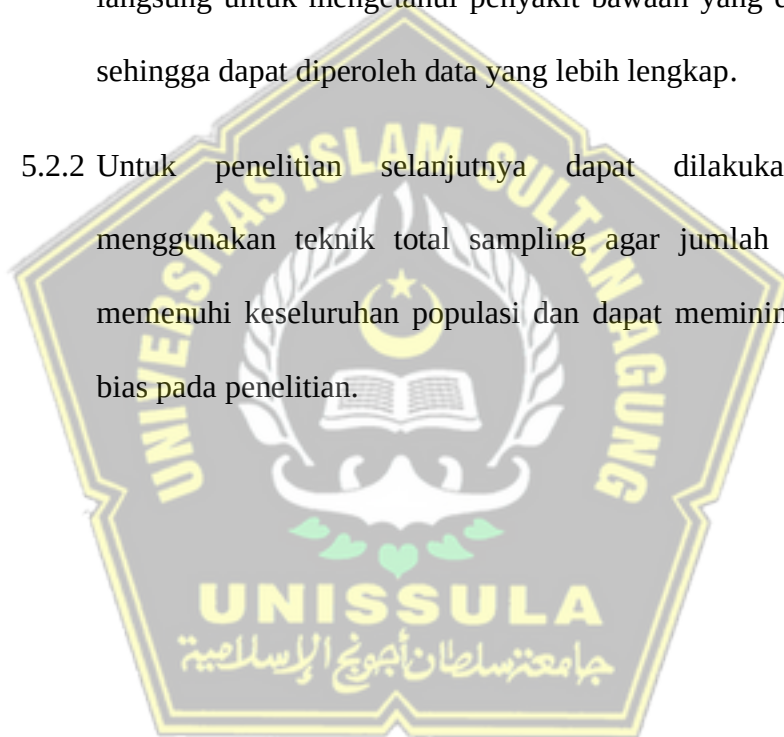
- 5.1.1 Terdapat hubungan antara *D-dimer* dengan keparahan COVID-19 pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang dengan kekuatan hubungan sangat kuat ($r = 0,785$).
- 5.1.2 Peningkatan kadar D-dimer dibagi menjadi tiga derajat, yaitu kenaikan ringan, sedang dan berat. Peningkatan Kadar D-dimer pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang paling banyak adalah kategori kenaikan berat (> 2 mg/L) sejumlah 30 pasien (60%) dan paling sedikit adalah kenaikan ringan (0,5-1,0 mg/L) sejumlah 3 pasien (6%).
- 5.1.3 Keparahan COVID-19 dibagi menjadi tiga derajat, yaitu ringan, sedang, dan berat. Derajat keparahan COVID-19 pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang paling banyak adalah derajat berat-kritis

sejumlah 32 pasien (64%) dan paling sedikit adalah derajat ringan sejumlah 3 pasien (6%).

5.2 Saran

5.2.1 Untuk penelitian selanjutnya dapat dilakukan observasi prospektif menggunakan data primer agar dapat dilakukan pemeriksaan secara langsung untuk mengetahui penyakit bawaan yang diderita pasien sehingga dapat diperoleh data yang lebih lengkap.

5.2.2 Untuk penelitian selanjutnya dapat dilakukan penelitian menggunakan teknik total sampling agar jumlah sampel dapat memenuhi keseluruhan populasi dan dapat meminimalisir adanya bias pada penelitian.



DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K. *et al.* (2017) *Robbins Basic Pathology*. 10th editi. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
- Abbas, A. K., Lichtman, A. H. and Pillai, S. (2016) *Basic Immunology: Functions and of the Immune System*.
- Angela, K. A. P. and Sumohadi, I. M. D. (2022) 'Hubungan D-dimer dengan tingkat keparahan infeksi COVID-19', *Intisari Sains Medis*, 13(2), pp. 393–398. doi: 10.15562/ism.v13i2.1412.
- Ari F.Syam *et al* (2020) 'Manifestasi Klinis dan Diagnosis Covid-19'. doi: <https://doi.org/10.23886/ejki.8.12230>.
- Atmajaya, K. S. *et al.* (2021) 'Hubungan konsentrasi serum C-Reactive Protein dan D-dimer dengan derajat keparahan dan mortalitas pasien CVOID-19', *Intisari Sains Medis*, 12(2), pp. 680–685. doi: 10.15562/ism.v12i2.971.
- Badan Litbangkes, Pusdatin and Paskhas (2021) 'Ikhtisar Mingguan Covid-19', Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, pp. 1–15. Available at: https://www.kemkes.go.id/downloads/resources/download/laporan-mingguan-covid/Laporan-Mingguan-Penanganan-Covid-19_21-27-Agustus-2021.pdf.
- Bhatt, T. *et al.* (2021) 'A Review on COVID-19', *Studies in Computational Intelligence*, 924(April), pp. 25–42. doi: 10.1007/978-3-030-60188-1_2.
- Boopathi, S., Poma, A. B. and Kolandaivel, P. (2020) 'Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment', *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 0(0), pp. 1–10. doi: 10.1080/07391102.2020.1758788.
- Burhan *et al.* 2022a. *Pedoman Tatalaksana COVID-19: Edisi 4*. PDPI, PERKI, PAPDI PERDATIN dan IDAI, Jakarta.
- Chauhan, S. (2020) 'Comprehensive review of coronavirus disease 2019 (COVID-19)', *Biomedical Journal*, 43(4), pp. 334–340. doi: 10.1016/j.bj.2020.05.023.
- Chen, Y., Liu, Q. and Guo, D. (2020) 'Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis', *Journal of Medical Virology*, 92(4), pp. 418–423. doi: 10.1002/jmv.25681.
- Dousari, A. S., Moghadam, M. T. and Satarzadeh, N. (2020) 'COVID-19 (Coronavirus disease 2019): A new coronavirus disease', *Infection and Drug Resistance*, 13, pp. 2819–2828. doi: 10.2147/IDR.S259279.

- Durachim, A. and Dewi, A. (2018) 'Bahan Ajar Teknologi Laboratorium Medik (TLM) Hemostasis', Pusat Pendidikan Sumber Daya Manusia Kesehatan Badan Pengembangan dan Pemberdayaan Sumber Daya Manusia Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Elviani, R., Anwar, C. and Januar Sitorus, R. (2021) 'Gambaran Usia Pada Kejadian Covid-19', JAMBI MEDICAL JOURNAL 'Jurnal Kedokteran dan Kesehatan', 9(1), pp. 204–209. doi: 10.22437/jmj.v9i1.11263.
- Fata, U. H. and Febriana, L. (2021) 'Oxygen Saturation (SPO2) in Covid-19 Patients', Jurnal Ners dan Kebidanan (Journal of Ners and Midwifery), 8(3), pp. 290–294. doi: 10.26699/jnk.v8i3.art.p290-294.
- Di Gennaro, F. et al. (2020) 'Coronavirus diseases (COVID-19) current status and future perspectives: A narrative review', International Journal of Environmental Research and Public Health, 17(8). doi: 10.3390/ijerph17082690.
- Gerayeli, F. V. et al. (2021) 'COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis', EClinicalMedicine, 33, p. 100789. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100789.
- Guan, W. et al. (2020) 'Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China', New England Journal of Medicine, 382(18), pp. 1708–1720. doi: 10.1056/nejmoa2002032.
- Guo, Y. R. et al. (2020) 'The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- A n update on the status', Military Medical Research, 7(1), pp. 1–10. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
- Haq, A. D. et al. (2021) 'Faktor – Faktor Terkait Tingkat Keparahan Infeksi Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Sebuah Kajian Literatur', JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia, 9(1), pp. 48–55. doi: 10.53366/jimki.v9i1.338.
- Harapan, H. et al. (2020) 'Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review', Journal of Infection and Public Health, 13(5), pp. 667–673. doi: 10.1016/j.jiph.2020.03.019.
- Hariyanto, T. I. et al. (2021) 'Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis', American Journal of Emergency Medicine, 41, pp. 110–119. doi: 10.1016/j.ajem.2020.12.076.
- Hartenian, E. et al. (2020) 'The molecular virology of coronaviruses', Journal of Biological Chemistry, 295(37), pp. 12910–12934. doi: 10.1074/jbc.REV120.013930.

- Hayakawa, M. et al. (2016) 'High D-dimer levels predict a poor outcome in patients with severe trauma, even with high fibrinogen levels on arrival', *Shock*, 45(3), pp. 308–314. doi: 10.1097/SHK.0000000000000542.
- Joly, B. S., Siguret, V. and Veyradier, A. (2020) 'Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19', *Intensive Care Medicine*, 46(8), pp. 1603–1606. doi: 10.1007/s00134-020-06088-1.
- Karyono, D. R. and Wicaksana, A. L. (2020) 'Current prevalence, characteristics, and comorbidities of patients with COVID-19 in Indonesia', *Journal of Community Empowerment for Health*, 3(2), p. 77. doi: 10.22146/jcoemph.57325.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2021) 'Situasi Terkini Perkembangan (COVID-19)', Kemenkes, (agustus), pp. 1–4.
- Kumala, M. et al. (2021) 'Edukasi Pola Makan Sehat dalam Upaya Pengendalian Hipertensi di Masa Pandemi COVID-19', *Jurnal Bakti Masyarakat Indonesia*, 4(1), pp. 149–155.
- Kushwaha, S. et al. (2020) 'Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information', (January).
- Levani, Prastya and Mawaddatunnadila (2021) 'Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Pilihan Terapi', *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 17(1), pp. 44–57. Available at: <https://jurnal.umj.ac.id/index.php/JKK/article/view/6340>.
- Linkins, L. A. and Takach Lapner, S. (2017) 'Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly', *International Journal of Laboratory Hematology*, 39(February), pp. 98–103. doi: 10.1111/ijlh.12665.
- Liu, C. et al. (2020) 'COVID-19 in cancer patients: risk, clinical features, and management', *Cancer Biology and Medicine*, 17(3), pp. 519–527. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0289.
- Madhura, N. S. et al. (2021) 'Association between D Dimer and Inflammatory Markers in COVID-19 Patients with Preexisting Chronic Kidney Disease', 4(July 2020), pp. 1–10.
- Magdalena, M. et al. (2021) 'Clinical Characteristics of COVID-19 Patients in Dr. Saiful Anwar Hospital, Malang', *Jurnal Respiriologi Indonesia*, 41(1), pp. 7–14. doi: 10.36497/jri.v41i1.150.
- Mansour, H. and El-Sakhawy, Y. (2020) 'Initially presented acute coronary syndrome: does D-dimer imply any clinical significance?', *The Egyptian Journal of Haematology*, 45(1), p. 23. doi: 10.4103/ejh.ejh_40_19.

- Nadzir, M. et al. (2022) 'JOURNAL OF AGROMEDICINE AND MEDICAL SCIENCES (AMS) ISSN: 2460-9048 (Print), ISSN: 2714-5654 (Electronic) Available online at <http://jurnal.unej.ac.id/index.php/JAMS> Analisis Hubungan NLR , D-dimer dan Saturasi Oksigen dengan Derajat Keparahan COVI', 8(1), pp. 51–55.
- Nishiga, M. et al. (2020) 'COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives', *Nature Reviews Cardiology*, 17(9), pp. 543–558. doi: 10.1038/s41569-020-0413-9.
- Nugroho, J. et al. (2021) 'Relationship of D-dimer with severity and mortality in SARS-CoV-2 patients : A meta-analysis', *International Journal of Laboratory Hematology*, 43(1), pp. 110–115. doi: 10.1111/ijlh.13336.
- Paliogiannis, P. et al. (2020a) 'D-dimer concentrations and covid-19 severity: A systematic review and meta-analysis', *Frontiers in Public Health*, 8(July), pp. 1–7. doi: 10.3389/fpubh.2020.00432.
- Paliogiannis, P. et al. (2020b) 'D-dimer concentrations and covid-19 severity: A systematic review and meta-analysis', *Frontiers in Public Health*, 8(August), pp. 1–7. doi: 10.3389/fpubh.2020.00432.
- Parasher, A. (2021) 'COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment', *Postgraduate Medical Journal*, 97(1147), pp. 312–320. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138577.
- Pulivarthi, S. and Gurram, M. K. (2014) 'Effectiveness of D-dimer as a screening test for venous thromboembolism: An update', *North American Journal of Medical Sciences*, 6(10), pp. 491–499. doi: 10.4103/1947-2714.143278.
- Ramanathan, K. et al. (2020) 'Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China', *The Lancet*, 395(January), pp. 497–506.
- Reihani, H., Sepehri Shamloo, A. and Keshmiri, A. (2018) 'Diagnostic Value of D-Dimer in Acute Myocardial Infarction Among Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome', *Cardiology Research*, 9(1), pp. 17–21. doi: 10.14740/cr620w.
- Renhong, Y. et al. (2020) 'Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2', *Science*, 367(6485), pp. 1444–1448.
- Romagnoli, S. et al. (2020) 'SARS-CoV-2 and COVID-19: From the bench to the bedside', *Physiological Reviews*, 100(4), pp. 1455–1466. doi: 10.1152/physrev.00020.2020.
- Rosen, R. J. (2020) 'Thrombotic complications in critically ill patients with COVID 19', *Thrombosis research*, 191(January), p. 56. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.032.

- Rustandi, D. et al. (2010) 'UJI KESAHIHAN (VALIDITAS) PEMERIKSAAN D-DIMER CARA MENYARING KEKEBALAN (METODE IMUNOFILTRASI) DAN CARA MENGUKUR IMUNOTURBIDIMETR', Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory, 17(3), pp. 9–11. Available at: <http://journal.unair.ac.id/download-fullpapers-IJCPML-12-3-08.pdf>.
- Rustandi, D. et al. (2018) 'Uji Kesahihan (Validitas) Pemeriksaan D-Dimer Cara Menyaring Kekebalan (Metode Imunofiltrasi) Dan Cara Mengukur Imunoturbidimetri', Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory, 17(1), p. 9. doi: 10.24293/ijcpml.v17i1.1049.
- Santoso, A. M. . (2022) 'Covid-19 : Varian Dan Mutasi', Jurnal Medika Utama, 3(02), pp. 1980–1986. Available at: <https://jurnalmedikahutama.com/index.php/JMH/article/view/396/271>.
- Sastroasmoro, S. and Ismael, S. (2014) Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis. edisi keli. Jakarta: Sagung Seto.
- Sattar, N., McInnes, I. B. and McMurray, J. J. V. (2020) 'Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms', Circulation, pp. 4–6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659.
- Sheikh, V., Ahmadpour-Saheb, N. and Khazaei, S. (2021) 'Relationship between D-dimer Levels and the Glomerular Filtration Rate in Patients with Chronic Kidney Disease', Biomedical Research and Therapy, 8(11), pp. 4695–4699. doi: 10.15419/bmrat.v8i11.706.
- Sitepu, M. T., Nasution, D. and Arina, C. A. (2014) 'Hubungan D-Dimer, Gula Darah, dan Asam Urat dengan Volume Infark dan Keluaran pada Stroke Iskemik', 31(4).
- Sitorus, R. J. et al. (2021) 'Risk Factor for Mortality in COVID-19 Patients in Mohammad Hoesin Hospital, Palembang, Indonesia', Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat, 12(1), pp. 69–76. doi: 10.26553/jikm.2021.12.1.69-76.
- Smith, J. C. et al. (2020) 'Cigarette Smoke Exposure and Inflammatory Signaling Increase the Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Respiratory Tract', Developmental Cell, 53(5), pp. 514–529.e3. doi: 10.1016/j.devcel.2020.05.012.
- Susilo, A., Rumende, C. M., Pitoyo, C. W. et al. (2020) 'Coronavirus Disease 2019 : Tinjauan Literatur Terkini Coronavirus Disease 2019', Review of Current Literatures, 7(1), pp. 45–67.
- Tang, H. et al. (2020) 'Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 131 cases of neurosyphilis', Chinese Journal of Dermatology, 53(10), pp. 774–780. doi: 10.35541/cjd.20200269.

- Tang, N. et al. (2020) 'Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia', *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(4), pp. 844–847. doi: 10.1111/jth.14768.
- Terpos, E. et al. (2020) 'Hematological findings and complications of COVID-19', *American Journal of Hematology*, 95(7), pp. 834–847. doi: 10.1002/ajh.25829.
- Umar, I. and Sujud, R. W. (2020) 'Hemostasis dan Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)', *Journal of Anaesthesia and Pain*, 1(2), pp. 53–66. doi: 10.21776/ub.jap.2020.001.02.04.
- Vikey, A. (2018) 'D-dimer as an alarming biomarker in various cancers: a review of literature', *Global Medicine and Therapeutics*, 1(3), pp. 1–4. doi: 10.15761/gmt.1000112.
- Wan, S. et al. (2020) 'Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing', *Journal of Medical Virology*, 92(7), pp. 797–806. doi: 10.1002/jmv.25783.
- Wang, P. et al. (2020) 'Risk factors and clinical significance of d-dimer in the development of postoperative venous thrombosis in patients with lung tumor', *Cancer Management and Research*, 12, pp. 5169–5179. doi: 10.2147/CMAR.S256484.
- Wardika, I. K. and Sikesa, I. G. P. H. (2021) 'Pengukuran Interleukin-6 (IL-6), C-Reactive Protein (CRP) dan D-Dimer sebagai prediktor prognosis pada pasien COVID-19 gejala berat: sebuah tinjauan pustaka', *Intisari Sains Medis*, 12(3), p. 901. doi: 10.15562/ism.v12i3.1158.
- WHO (2022) 'Weekly epidemiological update on COVID-19 - 25 January 2022 Edition 76. 25 January 2022', (January), p. 22. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---25-january-2022>.
- Willim, H. A., Hardigaloeh, A. T. and Supit, A. I. (2020) 'Koagulopati pada Coronavirus Disease -2019 (COVID-19): Tinjauan pustaka', *Intisari Sains Medis*, 11(3), pp. 749–756. doi: 10.15562/ism.v11i3.766.
- Wisnu, Kadek. Suwidnya, Made. Surya, B. (2021) 'Hubungan penyakit komorbiditas terhadap derajat klinis COVID-19', *Intisari Sains Media*, 12(2), pp. 708–717. doi: 10.15562/ism.v12i2.
- Wu, C. et al. (2020) 'Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China', *JAMA Internal Medicine*, 180(7), pp. 934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- Y, D., Anand, U. and CV, A. (2013) 'A Study of Plasma D-Dimer Levels in Various

- Stages of Liver Disease', *Journal of Liver*, 02(02). doi: 10.4172/2167-0889.1000119.
- Yao, Y. et al. (2020) 'D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: A case control study', *Journal of Intensive Care*, 8(1), pp. 1–11. doi: 10.1186/s40560-020-00466-z.
- Younes, N. et al. (2020) 'Challenges in Laboratory Diagnosis of the Novel', *Viruses*, 12(6), p. 582.
- Zaim, S. et al. (2020) 'COVID-19 and Multiorgan Response', *Current Problems in Cardiology*, 45(8), p. 100618. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100618.
- Zeng, F. et al. (2020) 'Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information ', (January).
- Zhang, H. et al. (2021) 'Association of smoking history with severe and critical outcomes in COVID-19 patients: A systemic review and meta-analysis', *European Journal of Integrative Medicine*, 43(October 2020), p. 101313. doi: 10.1016/j.eujim.2021.101313.
- Zhang, L. et al. (2020) 'D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19', *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(6), pp. 1324–1329. doi: 10.1111/jth.14859.
- Zheng, Y. et al. (2020) 'A Learning-Based Model to Evaluate Hospitalization Priority in COVID-19 Pandemics', *Patterns*, 1(6), p. 100092. doi: 10.1016/j.patter.2020.100092.
- Zheng, Z. et al. (2020) 'Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis', *Journal of Infection*, 81(2), pp. e16–e25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.
- Zhu, N. et al. (2020) 'A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019', *New England Journal of Medicine*, 382(8), pp. 727–733. doi: 10.1056/nejmoa2001017.
- Zi, W. J. and Shuai, J. (2014) 'Plasma D-dimer levels are associated with stroke subtypes and infarction volume in patients with acute ischemic stroke', *PLoS ONE*, 9(1). doi: 10.1371/journal.pone.0086465.